

Stamm- und progenitorzellbasierte Therapieansätze

Aktuelle Entwicklungen zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts und der chronischen ischämischen Kardiomyopathie

Trotz beeindruckender Fortschritte der medikamentösen Therapien und koronarer Revaskularisierungsverfahren, wie der perkutanen Koronarintervention und der koronaren Bypassoperation, gibt es nach wie vor einen großen Bedarf an neuen Therapieansätzen [1, 2]. Die gegenwärtigen Behandlungsstrategien zielen weitgehend darauf ab, die Progression der kardialen Dysfunktion zu begrenzen [1, 3, 4]. Eine Stimulation der vaskulären und kardialen Reparaturmechanismen, wie sie durch Stamm- und Progenitorzellen vermittelt werden, hat sich in den letzten Jahren zu einem wichtigen Schwerpunkt der Herz-Kreislauf-Forschung entwickelt [5].

Experimentelle und erste kleine bis mittelgroße klinische Studien haben die Machbarkeit und Sicherheit zellbasierter Therapien bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie aufgezeigt [3, 5, 6]. So wurde die Wirkung unterschiedlicher Zellpopulationen als potenzielle Quellen kardialer Progenitorzellen bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie untersucht. Bisher wurden insbesondere mononukleäre Knochenmarkzellen, verschiedene autologe adulte Stamm- und Progenitorzellen oder aus kardialen Gewebe kultivierte kardiale Progenitorzellen einer präklinischen und klinischen Evaluation unterzogen. Darüber hinaus zeigten erste tierexperimentelle Studien, dass embryonale und induzierbare pluripotente Stammzellen durch ihre Differenzierungsfähigkeit in Gewebe aller

3 Keimblätter ein großes Regenerationspotenzial für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen [7, 8].

Um einen Überblick über aktuelle zellbasierte Therapien für die ischämische Herzerkrankung aufzuzeigen, werden folgende Punkte diskutiert:

- relevante Stamm- und Progenitorzellpopulationen für die kardiovaskuläre regenerative Medizin,
- Methoden der kardialen Zellapplikation,
- aktueller Stand der klinischen Studien,
- Mechanismen der adulten Stamm- und Progenitorzelltherapie,
- Limitationen gegenwärtiger zellbasierter Therapiestrategien und
- mögliche zukünftige Entwicklungen zellbasierter Therapien.

Definitionen von Stamm- und Progenitorzellen

Stammzellen sind als undifferenzierte Zellen definiert, welche die Fähigkeit besitzen, sich sowohl in eine neue Stammzelle (symmetrische Teilung oder Selbstreplikation) oder in eine Stammzelle und eine undifferenzierte Progenitorzelle (asymmetrische Teilung) zu teilen [9, 10]. Progenitorzellen sind bereits liniendeterminierte Vorläuferzellen, die ihre Fähigkeit zur Selbstreplikation verloren und die Differenzierung in eine bestimmte Zellreihe eingeschlagen

haben [9, 10]. Dieses Differenzierungspotenzial ist für die Weiterentwicklung der Zelle besonders wichtig, da nicht jede Stammzelle totipotent ist. Unter Totipotenz wird die Fähigkeit verstanden, Zellen aller 3 Keimblätter (Ekto-, Endo-, Mesoderm) bis hin zu einem eigenständigen Organismus hervorzubringen. Als ultimative totipotente Stammzelle wird die befruchtete Eizelle betrachtet [11]. Diese Totipotenz bleibt bis zum 8-Zell-Stadium erhalten. Nachfolgend spricht man von pluripotenten embryonalen Stammzellen, da aus ihnen kein neues Individuum entstehen kann. Ebenfalls pluripotent sind die embryonalen Keim- oder Gonadenzellen. Im Verlauf der Embryogenese verlieren die Stammzellen zunehmend ihr Entwicklungspotenzial, sodass letztendlich die fetalen und adulten Stammzellen entstehen [10]. Adulte Stammzellen konnten in zahlreichen Organen bzw. Organsystemen (u. a. Knochenmark und Blut) nachgewiesen werden. Diese verbleiben dort lebenslang und haben die Aufgabe, unterschiedlichste organspezifische Ersatzzellen zu bilden. Man unterscheidet bei den adulten Stammzellen hämatopoetische (HSC), mesenchymale (MSC), „side population cells“ (SPC) und gewebeständige Stammzellen. Sicherlich ist es auch wichtig darauf hinzuweisen, dass bei der Therapie mit mononukleären Knochenmarkzellen nur ein kleiner Teil der applizierten Zellen tatsächlich Stammzellen sind, insofern spricht

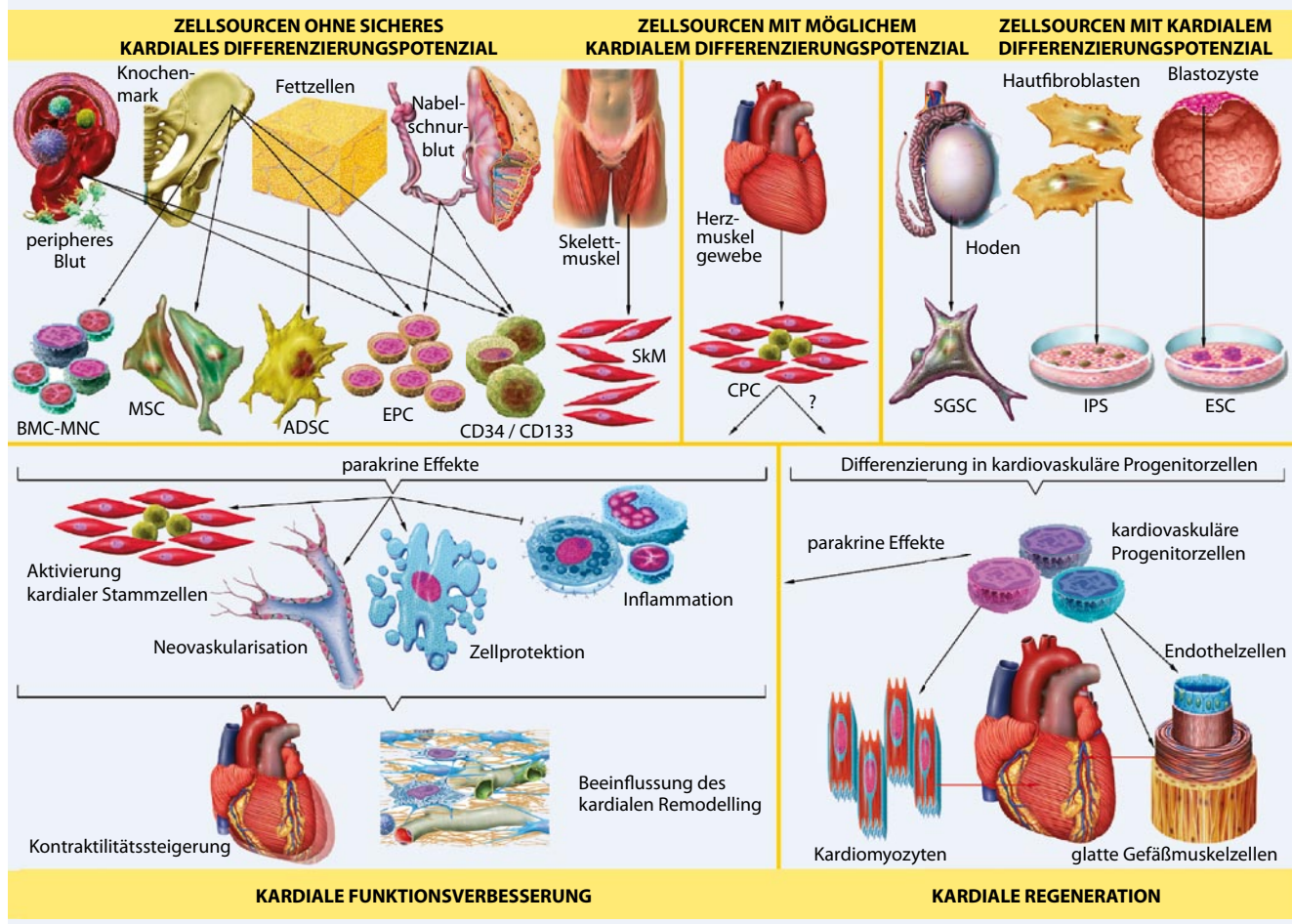


Abb. 1 ▲ Übersicht über die Quellen für die kardiale Zelltherapie und deren Stamm- und Progenitorzellpopulationen mit mutmaßlichen Effekten auf ischämisches Myokard. *BMC-MNC* mononukleäre Knochenmarkszellen, *MSC* mesenchymale Stammzellen, *ADSC* adipöse Stammzellen, *EPC* endotheliale Progenitorzellen, *CD34/CD133* hämatopoetische Progenitorzellen, *SkM* Skelettmyoblasten, *CPC* kardiale Progenitorzellen, *SGSC* spermatogoniale Stammzellen, *IPS* induzierbare pluripotente Stammzellen, *ESC* embryonale Stammzellen

man dort heute korrekterweise von einer Knochenmarkzelltherapie (und nicht einer „reinen“ Stammzelltherapie).

Stamm- und Progenitorzellpopulationen für die kardiale Zelltherapie

In den vergangenen 10 Jahren haben kleine und mittelgroße klinische Studien den Einsatz von Skelettmyoblasten (SkM; [12, 13]), zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen (EPC; [14, 15]) und mononukleären Zellpopulationen aus dem Knochenmark [6, 16] für die Behandlung der ischämischen Kardiomyopathie und insbesondere nach akutem Myokardinfarkt untersucht. Darüber hinaus wurden mehrere Progenitor- und Stammzellpopulationen in Tiermodellen analysiert, so die hämatopoetischen [17, 18] und mesenchymalen Stammzellen [19], die endothelialen Progenitorzellen [20, 21, 22], die kardialen Stammzellen (CSC; [23, 24, 25]), die embryonalen (ESC; [7, 26]), die spermatogonialen (SGSC; [27]) und die induzierbaren pluripotenten Stammzellen (IPS; [8]). Jeder dieser Zelltypen ist charakterisiert durch spezifische Isolations- und Kulturbedingungen, Oberflächenmarker, Transkriptionsfaktoren, exprimierende Proteine und die Fähigkeit zur Differenzierung in unterschiedliche Zelltypen (■ **Abb. 1**). Von Stamm- und Progenitorzellen sezernierte Faktoren führen zu einer Rekrutierung/Aktivierung zirkulierender und residenter Progenitorzellen. Sie induzieren die Angiogenese und verbessern die Perfusion um das ischämische Myokardareal, wirken antiapoptotisch und führen über eine Verbesserung des Gewebemilieus zu ei-

ner geringeren Inflammation und Fibrosebildung mit nachfolgend einem günstigeren Remodeling und einer Kontraktilitätssteigerung. Zellen mit kardialen Differenzierungspotenzial sind sowohl über parakrine Effekte als auch über direkte Transdifferenzierungen an der kardialen Regeneration beteiligt.

ner geringeren Inflammation und Fibrosebildung mit nachfolgend einem günstigeren Remodeling und einer Kontraktilitätssteigerung. Zellen mit kardialen Differenzierungspotenzial sind sowohl über parakrine Effekte als auch über direkte Transdifferenzierungen an der kardialen Regeneration beteiligt.

Zellen ohne sicheres kardiales Differenzierungspotenzial

Stamm- und Progenitorzellen, isoliert aus dem Knochenmark, dem peripheren Blut oder anderen Geweben wie dem Fettgewebe, wurden bereits in Studien für die zellbasierte Therapie der ischämischen Kardiomyopathie untersucht. Im Gegensatz zu den pluripotenten oder embryonalen Stammzellen scheint die Transdifferenzierungsfähigkeit der adulten Stamm-

zellen in Kardiomyozyten keine wesentliche Rolle für die Effekte dieser Zellen auf die kardiale Funktion zu spielen. Im Knochenmark befinden sich weniger als 0,01% reine Stammzellen [28, 29], von denen die hämatopoetischen und mesenchymalen Stammzellen die beiden Hauptfraktionen sind. Isoliert werden können diese Stammzellen durch Knochenmarkpunktion oder aus der peripheren Zirkulation nach Zytokinmobilisation.

Hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen

Hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen exprimieren die Zelloberflächenantigene CD34 und CD133. Eine präklinische Studie mit humanen CD34⁺-Zellen zeigte im Vergleich zu mononukleären Knochenmarkzellen in einem Ratteninfarktmodell eine signifikant bessere Wirkung auf die kardiale Funktion, was mit einer höheren Kapillardichte und geringeren Fibrosebildung assoziiert war [30]. Eine klinisch randomisierte Studie mit intramyokardial transendokardial applizierten autologen CD34⁺-Zellen bei Patienten mit therapieresistenter Angina pectoris zeigte die Machbarkeit und Sicherheit der Therapie [31], eine größere Phase-IIb-Studie rekrutiert aktuell Patienten. Ebenso zeigten Patienten denen im Rahmen einer Bypassoperation intramyokardial transepikardial CD133⁺-Zellen in das Infarkttrandgebiet injiziert worden waren, eine signifikant bessere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach 6 Monaten im Vergleich zu Patienten, die nur eine Bypassoperation erhalten hatten [32].

Endotheliale Progenitorzellen

Endotheliale Progenitorzellen umfassen eine heterogene zirkulierende Zellpopulation, die wahrscheinlich aus dem Knochenmark stammt [33]. Unterschiedliche Typen von EPC wurden als „frühe“ und „späte“ EPC definiert, basierend auf ihrer Differenzierungsfähigkeit aus zirkulierenden mononukleären Zellen in Endothelzellmedium [34]. „Frühe“ EPC fördern wahrscheinlich, hauptsächlich durch parakrine Effekte, endotheliale Reparaturprozesse [21] und Angiogenese [35], während „späte“ EPC, die in geringerer Zahl vorkommen, zu Endothelzel-

Zusammenfassung · Abstract

Herz 2010 · 35:445–457 DOI 10.1007/s00059-010-3397-0
© Urban & Vogel 2010

C. Templin · T.F. Lüscher · U. Landmesser

Stamm- und progenitorzellbasierte Therapieansätze. Aktuelle Entwicklungen zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts und der chronischen ischämischen Kardiomyopathie

Zusammenfassung

Die perkutane koronare Revaskularisation sowie eine optimierte medikamentöse Therapie können bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt das linksventrikuläre (LV) Remodeling und die LV-Dysfunktion reduzieren. Trotz dieser modernen Therapiestrategien entwickelt ein nicht unerheblicher Teil dieser Patienten ein ungünstiges kardiales Remodeling, das mit einer schlechten Prognose einhergeht. Stamm- und progenitorzellbasierte Ansätze für die Behandlung des akuten Myokardinfarkts und der chronischen ischämischen Kardiomyopathie werden als potenzielle neue therapeutische Optionen intensiv untersucht. Diese Übersicht fasst die aktuellen Entwicklungen in der stamm- und progenitorzellba-

sierten Therapie bei ischämischer Herzerkrankung zusammen. Dabei erfolgt eine Einschätzung der Reparatur- und Regenerationsfähigkeit verschiedener Stamm- und Progenitorzellpopulationen. Darüber hinaus werden die Vor- und Nachteile der verschiedenen kardialen Applikationsformen der Zellen und mögliche neue Strategien zur Funktionsverbesserung von Stamm- und Progenitorzellen für den Einsatz der zellbasierten kardiovaskulären Therapie dargestellt.

Schlüsselwörter

Stammzellen · Progenitorzellen · Akuter Myokardinfarkt · Kardiomyopathie · Ischämische Herzerkrankung

Stem and progenitor cell-based therapy approaches. Current developments on treatment of acute myocardial infarction and chronic ischemic cardiomyopathy

Abstract

Percutaneous coronary intervention (PCI) for coronary revascularization in conjunction with an optimized pharmacological treatment can reduce adverse left ventricular remodeling and dysfunction in patients with acute myocardial infarction. Despite these modern therapeutic strategies a significant number of these patients continue to develop adverse cardiac remodeling and LV dysfunction which is associated with a poor prognosis. Stem and progenitor cell-based approaches for treatment of acute myocardial infarction and chronic ischemic cardiomyopathy are an interesting direction of current experimental and clinical research. The current review article provides a summary of re-

cent developments of cell-based therapies of ischemic heart disease, including the assessment of the repair and regeneration capacity of different stem and progenitor cell populations. In addition the advantages and disadvantages of different modes of cell application and potential strategies for the improvement of stem and progenitor cell function for their use in cell-based cardiovascular therapies will be described.

Keywords

Stem cells · Progenitor cells · Myocardial infarction · Cardiomyopathy · Ischemic heart disease

len differenzieren. Das Differenzierungspotenzial der „frühen“ EPC in Kardiomyozyten wird kontrovers diskutiert [36].

Die EPC von Patienten mit Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie zeigen eine verminderte Reendothelialisierungsfähigkeit im murinen Karotisverletzungsmodell und Hinterlaufischämie-Modell [21, 22, 37]. Diese EPC-Dysfunktion deutet auf eine wichtige Limitation der aktuellen zellbasierten Therapieansätze bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren hin.

Mesenchymale Stammzellen

Mesenchymale Stammzellen sind in adulten Geweben einschließlich des Knochenmarks und des Fettgewebes [38] vorhanden. Kriterien für deren Charakterisierung wurden kürzlich in einem Positionspapier der Internationalen Gesellschaft für Zelltherapie zusammengefasst. Sie umfassen die Expression der Oberflächenmarker CD105, CD73 und CD90 bei fehlender Expression von CD34, CD45, CD14 oder CD11b, CD19 und CD79α oder HLA-DR. Ferner haben MSC die Fähigkeit, sich in vitro in Osteoblasten, Adipozyten und Chondroblasten zu differenzieren [39, 40]. Sie können aus diversen Geweben isoliert und leicht expandiert werden. In tierexperimentellen Studien wurde durch den Einsatz von MSC eine Verbesserung der linksventrikulären (LV-) Funktion nach Myokardinfarkt gezeigt [41, 42, 43, 19]. In experimentellen Untersuchungen wurde eine Differenzierung von aus dem Fettgewebe isolierten MSC in Kardiomyozyten und endothelzellähnlichen Zellen in vitro beobachtet [44, 45]. Allerdings fehlt bisher ein definitiver Beweis einer kompletten Transdifferenzierung. Knochenmark und Fettgewebe werden als eine attraktive Gewebequelle für die Zelltherapie angesehen, auch weil sie in großen Mengen verfügbar sind.

Andere multipotente Progenitorzellen im Knochenmark werden als „side population cells“ bezeichnet, die sich durch ihre Fähigkeit auszeichnen, den Hoechst-33342-Farbstoff auszuschleusen [46].

Fetale- und Nabelschnurblutzellen

Fetale- und Nabelschnurblutzellen besitzen wegen ihres pränatalen Ursprungs eine größere Plastizität als adulte Stammzel-

len. Nabelschnurblut enthält unterschiedliche Progenitorzellpopulationen einschließlich hämatopoetischer und mesenchymaler Stammzellen, jedoch steht ein definitiver Beweis für deren Pluripotenz nach In-vitro-Expansion noch aus. Tierexperimentelle Studien konnten eine Verbesserung der LV-Funktion [47, 48] nach Transplantation von Nabelschnurblutzellen nachweisen.

Skelettmyoblasten

Skelettmyoblasten wurden ebenfalls für zellbasierte Therapieverfahren angewendet. Die Transplantation solcher Zellen führt wahrscheinlich über eine Stabilisierung oder Art Gerüstbildung im infarzierten Myokard zu einer Verbesserung der LV-Funktion und begünstigt kardi-ale Umbauprozesse [12, 13]. Eine Differenzierung von SkM in Kardiomyozyten konnte bisher nicht nachgewiesen werden [12]. Ferner fehlt diesen Zellen die elektrische Integrität, weshalb sie zu Arrhythmien führen können [49]. Außerdem ließen sich auch hier keine Langzeiteffekte auf die LV-Funktion feststellen [49]. Eine kleine randomisierte, kontrollierte Studie konnte zeigen, dass durch die intramyokardiale katheterbasierte Transplantation von Skelettmyoblasten die LV-Funktion, Lebensqualität und Symptome günstig beeinflusst wurden [50]. In der ersten randomisierten placebokontrollierten Studie zur Transplantation von Skelettmyoblasten (MAGIC-Studie) konnte jedoch kein Effekt auf die echokardiographisch ermittelte kardi-ale Funktion beobachtet werden [49].

Zellen mit möglichem kardialem Differenzierungspotenzial

Residente kardi-ale Stamm- und Progenitorzellen

Residente kardi-ale Stamm- und Progenitorzellen sind eine relativ seltene Zellpopulation im Myokard, die nach Oberflächenmarkern oder Transkriptionsfaktoren eingeteilt werden können [23, 25, 51]. C-kit⁺-Zellen haben die Fähigkeit zur Selbsterneuerung und Pluripotenz und können durch die Differenzierung in myogene und endotheliale Zellen sowie in glatte Gefäßmuskelzellen in vitro dazu beitragen, ischämisch geschädigtes

Myokard zu regenerieren [23]. Eine zweite Population von Stammzellen, die das kardi-ale Stammzellantigen 1 (Sca-1) exprimieren, lässt sich in vitro in Zellen differenzieren, die kardi-ale Marker tragen [25]. Darüber hinaus können Isl1⁺-Zellen in einen ausgereiften kardi-alen Phänotyp differenziert werden, die Myozytenmarker exprimieren, einen intakten Kalziumzyklus aufweisen und an der Erzeugung von Aktionspotenzialen in Kulturexperimenten mit neonatalen Kardiomyozyten beteiligt sind [24]. „Cardiospheres“, die kugelförmige Zellanhäufungen in der Kultur darstellen, lassen sich ebenfalls mittels Myokardbiopsie gewinnen [52]. Diese Zellen können ex vivo expandiert und als potenzielle kardi-ale Stammzellen genutzt werden [53].

Experimentelle Studien mit verschiedenen kardi-alen Stamm- und Progenitorzellen haben unterschiedliche Effekte auf die LV-Funktion, Umbauprozesse und Infarktgröße gezeigt [23, 25, 54]. Ein langfristiges Einwandern bzw. Überleben Sca-1-positiver kardi-aler Stammzellen konnte jedoch nicht beobachtet werden. Erste klinische Studien mit kardi-alen Stammzellen wurden bereits begonnen: CADUCEUS (Cardiosphere-derived Autologous Stem Cells to Reverse Ventricular Dysfunction) und SCPIO (Cardiac Stem Cell Infusion in Patients with Ischemic Cardiomyopathy).

Zellen mit kardialem Differenzierungspotenzial

Spermatogoniale Stammzellen

Spermatogoniale Stammzellen können aus dem Hoden adulter Mäuse generiert werden [55]. Es zeigte sich, dass SGSC unter speziellen Kulturbedingungen die Pluripotenz embryonaler Stammzellen annehmen. Zur Anwendung kommt hierbei die Methode des hängenden Tropfens („hanging drop“), um SGSC zu Kardiomyozyten zu differenzieren und ihre funktionellen Eigenschaften zu charakterisieren. Differenzierte schlagende Kardiomyozyten aus SGSC unterscheiden sich von Kardiomyozyten aus embryonalen Stammzellen nicht. So exprimieren die aus SGSC differenzierten Kardiomyozyten herzmuskelspezifische L-Typ Ca²⁺-Kanäle, die mit typischen Blockern

und Aktivatoren beeinflussbar sind. Die Expression von Connexin 43 an Zell-Zell-Kontakten und die Untersuchung auf funktionelle Gap Junctions weisen auf einen funktionsfähigen Zellverband in kardial differenzierten Clustern hin [27].

Eine Übertragung der Methode auf menschliches Gewebe würde bedeuten, dass die bisher existierenden ethischen und immunologischen Probleme von humanen embryonalen Stammzellen gelöst wären.

Embryonale Stammzellen

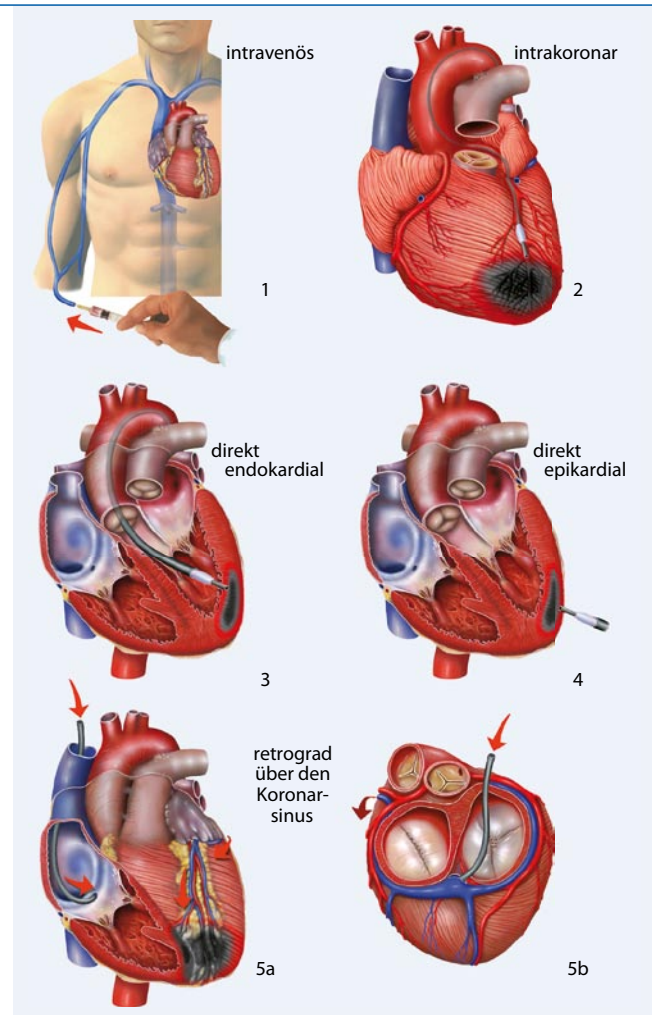
Embryonale Stammzellen sind undifferenzierte pluripotente Zellen aus der inneren Zellmasse der Blastozyste. Sie besitzen ein vielversprechendes Potenzial für die Regeneration von Organen [3, 56]. Tierexperimentelle Studien in Ischämie-/Reperfusionmodellen zeigten eine verbesserte kardiale Funktion nach Transplantation von undifferenzierten murinen ESC, die direkt auf parakrine Effekte zurückzuführen waren [57, 58]. Zu beachten ist, dass die Transplantation von undifferenzierten murinen ESC zur Teratombildung führen kann [59]. Dieses Risiko kann durch Vordifferenzierung in kardiale Progenitorzellen reduziert werden. So konnte in postinfarzierten Rattenherzen nach Transplantation von vordifferenzierten Kardiomyozyten die Herzfunktion und das LV-Remodeling ohne Teratombildung verbessert werden [26, 60].

Dennoch sind weitere Untersuchungen über Tumorentstehung und immunologische Reaktionen sowie genaue Regenerationsfähigkeit erforderlich, um das therapeutische Potenzial von differenzierten ESC abzugrenzen. Darüber hinaus bestehen erhebliche soziale und ethische Bedenken hinsichtlich der Gewinnung von ESC, was den präklinischen und klinischen Einsatz dieser Zellen auch zukünftig einschränken dürfte [61, 62].

Induzierte pluripotente Stammzellen

Induzierte pluripotente Stammzellen können durch retrovirale Transduktion von „Stemness“-Transkriptionsfaktoren generiert werden [63, 64]. Solche Zellen lassen sich für mehrere Monate kultivieren und differenzieren in Linien

Abb. 2 ▶ Applikationswege der kardialen Zelltherapie



aller 3 Keimblätter einschließlich Herzmuskelzellen mit den elektrophysiologischen Eigenschaften und dem Genexpressionsprofil von Kardiomyozyten, die aus embryonalen Stammzellen generiert wurden [8, 65]. Um das Risiko einer Insertionsmutagenese nach Infektion mit retroviralen Vektoren zu verhindern, wurden Techniken etabliert, die virenfreie Ansätze für den Gentransfer enthalten [66]. Darüber hinaus wurden bereits humane IPS durch den Einsatz von „reprogrammierenden“ Proteinen ohne DNA-Vektoren generiert [67]. Kürzlich wurde über die Herstellung von funktionellen Kardiomyozyten aus humanen IPS berichtet [68]. Die Strategie der Reprogrammierung somatischer Zellen könnte auch genutzt werden, um patientenspezifische Stammzellen zu generieren, mit denen spezifische genetische Mechanismen der Krankheitsentstehung sowie Medikamentenwirkungen erforscht werden können.

Applikationswege der kardialen Zelltherapie

In den letzten Jahren wurden unterschiedliche Applikationsformen für die kardiale Zelltherapie beschrieben (Abb. 2), so z. B.

1. die intravenöse Injektion [69],
2. die intrakoronare Injektion [70],
3. die katheterbasierte transendokardiale intramyokardiale Injektion mit vorherigem elektromechanischen Mapping [71],
4. die direkte transepikardiale intramyokardiale Injektion [72] oder
5. die retrograde Applikation über den Koronarsinus [73].

Jede Applikationsmethode hat ihre eigenen Vor- und Nachteile. Ihr jeweiliger Nutzen ist abhängig von der klinischen Situation (intrakoronare Applikation bei akutem Myokardinfarkt, intramyokardiale Applikation bei chronischer ischä-

mischer Kardiomyopathie) und dem verwendeten Zelltyp.

Systemische intravenöse Infusion

Die am wenigsten invasive Technik ist die systemische intravenöse Infusion, bei der Progenitorzellen über eine periphere Ve-ne in die Zirkulation gespritzt werden, die dann über ein gerichtetes Homing (Einwandern) in das geschädigte Myokard ihre Effekte entfalten sollen [74]. Der Hauptnachteil dieser Applikationsform ist, dass die Zellen den Lungenkreislauf passieren müssen, wo sie abgefangen werden können, bevor sie die arterielle Zirkulation erreichen [69, 75].

Perkutane intrakoronare Zellapplikation

Das am häufigsten klinisch eingesetzte Verfahren ist die perkutane intrakoronare Zellapplikation. Mit dieser Technik werden die Zellen über einen „Over-the-wire“-Ballonkatheter in das Koronargefäß, das in das ischämische Gebiet führt, injiziert. Der Ballon wird hierbei für einige Minuten aufgeblasen, um den Koronarfluss zu stoppen und den Zellen die Möglichkeit zu geben, aus dem Gefäß in das Myokard einzuwandern. Eine aktuelle Studie im Schweine-Myokardinfarkt-Modell hat gezeigt, dass eine längere Zeit der Balloninflation für ein verbessertes Einwandern mononukleärer Knochenmarkzellen in das Infarktareal nicht erforderlich ist [76]. Für die intrakoronare Injektion von MSC wurde in einem Hunde-Myokardinfarkt-Modell die Induktion von Mikroinfarkten beschrieben [77]. Ferner konnte in einigen anderen Studien ein vermehrtes Einwandern von MSC nach perkutaner intrakoronarer Applikation im Vergleich zur intramyokardialen und intravenösen Injektion beobachtet werden [78, 79]. Im Gegensatz dazu steht eine vor Kurzem veröffentlichte Studie mit aus Knochenmark gewonnenen mononukleären Zellen, die eine 7-fach höhere Dichte von Zellen im Myokard nach intramyokardialer Applikation und eine 10-fach höhere Dichte von Zellen in der Lunge nach intrakoronarer Applikation in einem Schweine-modell zeigte [80]. Die gegensätzlichen

Ergebnisse können auf die Verwendung von unterschiedlichen Zellpopulationen zurückzuführen sein. In jedem Fall aber erfordert die intrakoronare Applikation die Transmigration der endothelialen Barriere, während nach intramyokardialer Injektion die Zellen weitgehend direkt in den interstitiellen Raum appliziert werden.

Perkutane transendokardiale intramyokardiale Injektion

Perkutane transendokardiale intramyokardiale Injektionen erfolgen durch direkte Injektionen von Zellen in das Myokard mittels perkutaner Katheter mit kleinen Injektionsnadeln. Im Vorfeld der Injektionen werden die ischämischen Gebiete durch ein elektromechanisches Mapping, ebenfalls mithilfe eines perkutan eingeführten Katheters, identifiziert [81]. Dieser Ansatz eignet sich wahrscheinlich eher für Patienten, bei denen kein chirurgischer Eingriff geplant ist. In einer experimentellen Studie wurden vermehrt ventrikuläre Tachykardien nach intramyokardialen Applikationen im Vergleich zu intrakoronaren Injektionen von Knochenmarkzellen nach Myokardinfarkt beobachtet [82]. Die Autoren beschrieben zudem eine heterogenere intramyokardiale Verteilung der Knochenmarkzellen und mehr inflammatorische Reaktionen als bei intrakoronaren Zellinjektionen [82].

Direkte transepikardiale intramyokardiale Injektion

Bei der direkten transepikardialen intramyokardialen Injektion werden die Zellen durch das Epikard in die entsprechenden ischämischen Myokardareale während einer Herzoperation appliziert. Ein Vorteil dieses Ansatzes ist die Möglichkeit, bestimmte Bereiche des ischämischen Areals und des Narbengewebes unter direkter Visualisierung der Zelltherapie zuzuführen. Dagegen können die Zellen bei der direkten intramyokardialen Injektion schlechter im Myokard diffundieren [83]. Eine Anwendung für größere Bereiche erfordert multiple Injektionen.

Injektion von Zellen über den Sinus coronarius

Die Injektion von Zellen über den Sinus coronarius wurde ebenfalls als alternative Applikationsform für die kardi-ale Gen- und Zelltherapie beschrieben. Hierbei wird das Injektionssubstrat entweder retrograd über eine druckregulierende Infusion über die Koronarvenen [84] oder direkt intramyokardial über ein Kathetersystem mit Injektionsnadel und Ultraschallspitze zur zielgerichteten Applikation injiziert [73]. Im Gegensatz zu der transendokardialen Injektion erfolgt die transvenöse Applikation parallel zur Ventrikelwand, wobei die Zellen tief in die Muskulatur injiziert werden können. Jedoch lassen sich mit diesem Kathetersystem nicht alle Infarktareale erreichen und die Positionierung des Injektionskatheters in einer spezifischen Koronarvene ist technisch anspruchsvoll und nicht bei allen Patienten durchführbar.

Klinische Studien

Weltweit wurden bereits mehr als 1000 Patienten nach akutem Myokardinfarkt in klinischen Studien hinsichtlich einer Therapie mit adulten mononukleären Knochenmarkzellen untersucht. In den Knochenmarkzellen befinden sich sowohl hämatopoetische als auch endotheliale Progenitorzellen, mesenchymale Stammzellen und eine sehr kleine Anzahl von „side population cells“. Gegenwärtig belegen die Daten von 4 Metaanalysen die Durchführbarkeit der Therapie mit Knochenmarkzellen in der Behandlung des akuten Myokardinfarkts [85, 86, 87, 88], wobei sich bisher keine Bedenken bezüglich der Sicherheit ergeben haben. Bei einer Studie mit isolierten CD133⁺-Zellen wurde eine vermehrte koronare Restenose beobachtet, weshalb diese Form der Zellisolation im Hinblick auf die koronare Gabe nicht optimal ist [89]. Insgesamt konnte eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von ca. 3% dokumentiert werden. Ferner zeigte sich eine Reduktion der LV-Volumina, eine Verringerung der Infarktgröße und eine Verbesserung der regionalen LV-Funktion [87].

Die beobachteten Funktionsverbesserungen in klinischen Studien blieben hinter den Erwartungen der tierexperimentellen Analysen zurück. Dabei muss berücksichtigt werden, dass klinische Zelltherapien zusätzlich zu etablierten medikamentösen Therapien, wie ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten, β -Blocker oder Statine, die ebenfalls einen Einfluss auf die LVEF haben, durchgeführt wurden [90]. Subgruppenanalysen weisen weiter darauf hin, dass Patienten mit großen Infarkten bzw. schwerer Einschränkung der LV-Funktion (LVEF <45%) am meisten von der Zelltherapie profitieren dürften [6, 91, 92]. Weitere Untersuchungen ergaben, dass die Transplantation von Knochenmarkzellen einen Einfluss auf die koronare Flussreserve hat [93] und die Anzahl der injizierten Zellen eine entscheidende Rolle auf die Auswirkungen der LVEF zu haben scheint [88]. Bezüglich einer Verringerung kardialer Ereignisse zeigte eine Metaanalyse bei den mit Knochenmarkzellen behandelten Patienten einen Trend zu einer Verringerung erneuter Myokardinfarkte [88]. In der REPAIR-AMI-Studie (Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction) mit 204 Patienten wurde eine signifikante Reduktion der Mortalität, Rehospitalisation wegen Herzinsuffizienz und wiederholter Revaskularisationen beschrieben [94, 95]. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass es auch 3 Studien [96, 97, 98] gibt, in denen entweder kein Effekt auf die LVEF oder nur eine vorübergehende Wirkung, die nicht über die ersten 6 Monate anhielt, beobachtet wurde. In der REPAIR-AMI- und ASTAMI-Studie (Autologous Stem Cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction) wurden allerdings unterschiedliche Zellisolutionsprotokolle verwendet, was einen Einfluss auf die Funktionsfähigkeit der Zellen haben könnte [99].

Neben den Studien mit mononukleären Knochenmarkzellen gibt es auch solche mit angereicherten hämatopoetischen und endothelialen CD34⁺- oder CD133⁺-Progenitorzellen aus dem Knochenmark oder nach Mobilisierung mit dem Zytokin G-CSF [31]. In anderen Un-

tersuchungen wurden aus dem Blut isolierte zirkulierende Zellen verwendet, die aus mononukleären Zellen nach 3-tägiger Kultur in Endothelzellmedium isoliert wurden [14, 100]. In weiteren Studien werden gegenwärtig Progenitorzellen des Fettgewebes für den Einsatz bei der akuten und chronischen myokardialen Ischämie [101] und kardiale c-kit⁺-Stammzellen bei Patienten mit chronisch ischämischer Kardiomyopathie untersucht.

Potenzielle Mechanismen der Therapie mit adulten Zellen für die kardiale Funktion

Derzeit gibt es noch viele offene Fragen hinsichtlich zugrunde liegender Mechanismen zur kardialen Reparatur von zirkulierenden oder aus dem Knochenmark isolierten Stamm- und Progenitorzellen [3, 5, 102]. Während zunächst eine Transdifferenzierung von Knochenmarkstammzellen in Kardiomyozyten postuliert wurde [103], zeigten mehrere spätere Studien, dass in erster Linie parakrine Mechanismen die positiven Effekte auf die LVEF und das kardiale Remodeling vermitteln [18, 104].

Unterstützt wurde dieses Konzept durch die Beobachtung, dass zirkulierende endotheliale Progenitorzellen und aus dem Knochenmark isolierte Stamm- und Progenitorzellen die myokardiale Neovaskularisation und damit die Perfusion bei Patienten nach Myokardinfarkt verbessern können [93]. Darüber hinaus haben tierexperimentelle Studien gezeigt, dass Progenitorzellen des Knochenmarks [17, 75] und humane endotheliale Progenitorzellen [105] bei Nagetieren mit Myokardinfarkt zur Verbesserung der kardialen Funktion durch Neovaskularisation und Inhibierung der Apoptose beitragen können. Aus früheren Studien ist bekannt, dass ein Wachstum myokardialer Kapillaren eine entscheidende Rolle für die Erhaltung der Herzfunktion spielt [106]. Zusätzlich zur verstärkten Neovaskularisation können die von applizierten Zellen sezernierten parakrinen Faktoren über eine Stimulation ansässiger kardialer Stammzellen die endogene Reparaturkapazität verbessern [107, 108]. Über pa-

rakrine Mechanismen lassen sich zusätzlich die kardiale Inflammation, Fibrosebildung und reaktive Hypertrophie beeinflussen ([109]; **Abb. 1**).

Das Konzept primär parakrin vermittelter Effekte adulter Stamm- und Progenitorzelltherapien wird unterstützt durch Studien, die durch die Injektion von konditioniertem Medium, in dem zuvor Stammzellen kultiviert wurden, ebenfalls eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion durch eine Hemmung der Apoptose gezeigt haben [110]. So wurde SFRP2 („secreted frizzled-related protein-2“), das den Wnt-Signalweg („wingless-type MMTV integration site family“) und die Expression von antiapoptotischen Genen induziert, als entscheidender Faktor von MSC identifiziert, in denen AKT1 („v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1“) überexprimiert ist [111]. In einer eigenen Arbeit konnten wir das Proteom einer hämatopoetischen Progenitorzelllinie identifizieren, die im murinen Ischämie- und Reperusionsmodell sowie im dermalen Wundheilungsmodell modulierende Effekte auf die Geweberegeneration vermittelte. So ließen sich 95 unterschiedliche Proteine und die Zytokine IL-6 und IL-13 sowie die Chemokine MCP-1, MCP-3, MIP1 α und MIP1 β identifizieren [112]. Darüber hinaus haben andere experimentelle Daten gezeigt, dass IL-10, das von transplantierten mononukleären Knochenmarkzellen sezerniert wird, einen protektiven Effekt auf Kardiomyozyten nach Myokardinfarkt hat [109]. Zusätzlich können andere Zytokine und Wachstumsfaktoren von transplantierten Progenitorzellen, wie VEGF („vascular endothelial growth factor“), SDF-1 („stromal cell-derived factor“), Angiopoetin 1, HGF („hepatocyte growth factor“) und IGF-1 („insulin-like growth factor 1“), wichtige parakrine Effekte vermitteln [107, 108, 113]. Obwohl die direkten Mechanismen der Zelltherapie noch nicht ganz verstanden sind, deutet die Mehrzahl der Studien darauf hin, dass Stamm- und Progenitorzellen positive Effekte auf die kardiale Funktion nach Myokardinfarkt ausüben können.

Interessanterweise scheint die endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS) eine entscheidende Rolle für die vas-

kuläre und kardiale Reparaturkapazität der endothelialen Progenitorzellen und Knochenmarkzellen zu spielen [22, 114]. Erste Studien mit einer Überexpression der eNOS in den Zellen vor therapeutischer Applikation wurden bereits begonnen.

Limitationen aktueller zellbasierter Therapieansätze

Trotz einer Vielzahl von klein- bis mittelgroßen Studien zur kardialen Stamm- und Progenitorzelltherapie nach Myokardinfarkt gibt es noch eine Reihe ungelöster Fragen. So existieren keine definitiven Daten über die benötigte Zellzahl und den Funktionszustand der verwendeten Zellen für eine optimale regenerative Wirkung.

In bisherigen klinischen Studien könnten die niedrigen Zellzahlen, die beispielsweise in der ASTAMI-Studie eingesetzt wurden (Anzahl mononukleärer Zellen: 68×10^6 , Anzahl $CD34^+$ -Zellen: $0,7 \times 10^6$) für den ausbleibenden Effekt in Bezug auf LVEF, enddiastolisches Volumen und Infarktgröße der mit Knochenmarkzellen behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Rolle spielen [115]. In der BOOST-Studie (Bone Marrow Transfer to Enhance ST-Elevation Infarct Regeneration) hingegen wurden durchschnittlich $24,6 \times 10^8$ mononukleäre Zellen und $9,5 \times 10^6$ $CD34^+$ -Zellen injiziert. Sechs Monate nach Randomisierung konnte eine Zunahme der globalen LVEF von 50,0 auf 56,7% ($p=0,0026$) dokumentiert werden. Allerdings war dieser Unterschied im Langzeitverlauf nicht mehr nachweisbar, da auch in der Kontrollgruppe eine Verbesserung der LVEF unter medikamentöser Therapie beobachtet wurde [16]. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass die Patienten mit initial schwer reduzierter LVEF möglicherweise dennoch von der Therapie profitieren könnten [91]. In der TOP-CARE-AMI-Studie (Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction) betrug die durchschnittliche Zahl der mononukleären Zellen $24,5 \times 10^7$ und die Zahl der $CD34^+$ -Zellen 7×10^6 [14]. In der mit den Progenitorzellen behandelten Gruppe verbesserte sich die globale

LVEF von 51,6 auf 60,1% ($p=0,003$; [14]). Um bei einem 80 kg schweren Patienten die gleiche Anzahl von Zellen, wie sie z. T. in tierexperimentellen Studien verwendet wurden (1×10^7 Zellen pro 25 g) klinisch einzusetzen, müssten ca. 32×10^9 $CD34^+$ -Zellen transplantiert werden. Dies würde einer Steigerung der bisher eingesetzten Zellmengen um etwa den Faktor 3000 entsprechen [14].

Ein weiterer möglicher Grund für die Diskrepanzen zwischen experimentellen und klinischen Studien könnte mit der Tatsache zusammenhängen, dass in tierexperimentellen Studien Stamm- und Progenitorzellen von jungen, gesunden Nagern isoliert und im klinischen Einsatz dagegen Zellen von älteren Patienten mit koronarer Herzkrankheit und kardiovaskulären Risikofaktoren gewonnen werden. In eigenen Untersuchungen konnten wir beobachten, dass die vaskuläre und kardiale Reparaturkapazität von zirkulierenden Progenitorzellen von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren im Vergleich zu gesunden Probanden nach Transplantation ins Kleintiermodell erheblich beeinträchtigt ist [21, 22]. Ferner wurde eine verminderte Reparaturfähigkeit der zirkulierenden Progenitorzellen von Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie nachgewiesen.

Eine weitere Limitation der kardialen Zelltherapie ist die niedrige myokardiale Einwanderungsrate der Zellen nach intrakoronarer Applikation und das eingeschränkte Zellüberleben nach intramyokardialer Injektion [12, 116, 117]. Ebenso ist die Anzahl zirkulierender Progenitorzellen bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie reduziert [118, 119]. Da jedoch gerade Patienten mit kardialen Risikofaktoren oder KHK mit Stamm- und Progenitorzellen behandelt werden sollen, werden weitere innovative Ansätze entwickelt werden müssen, um in Zukunft eine optimierte Zelltherapie für Risikopatienten anbieten zu können. Dies beinhaltet die Anwendung von potenteren Zellen mit einem hohen kardialen Regenerationsvermögen (z. B. induzierbare pluripotente Stammzellen) und Strategien zu einer Verbesserung des zielgerichteten Einwanderens und Überlebens

sowie einer Steigerung der Reparaturkapazität der transplantierten Zellen.

Zukünftige Entwicklungen für die koronare Herzkrankung

Die Entwicklung von zellbasierten Therapien für ischämische Herzkrankungen muss sich mehreren praktischen Herausforderungen stellen. So haben mehrere Studien eine reduzierte kardiale und vaskuläre Reparaturkapazität von adulten Stamm- und Progenitorzellen von Patienten mit KHK im Vergleich zu Zellen von gesunden Probanden gezeigt [21, 22]. Die Mechanismen, die für die Dysfunktion von Stammzellen verantwortlich sind, werden interessante neue Ansätze liefern, um zellbasierte Therapien zu optimieren. Darüber hinaus werden Strategien entwickelt werden müssen, um das kardiale Homing und Engraftment (Anwachsen) sowie Differenzierungen von Stamm- und Progenitorzellen und damit die Wirkungen der Zelltherapie zu optimieren [120, 121, 122, 123].

Eine interessante Strategie für die Verbesserung der aktuellen zellbasierten Therapieansätze kann die Kombination von Zell- und Gentherapie werden. In diesem Zusammenhang konnten wir eine unlimitierte Expansion von hämatopoetischen Progenitorzellen bei fortbestehendem Selbsterneuerungspotenzial durch Gentransfer von humanem β -Catenin zeigen [124]. Die Applikation von β -Catenin-transduzierten Progenitorzellen in einem murinen Ischämie-/Reperusionsmodell kann dosisabhängig die kardiale Funktion verbessern und die Infarktgröße reduzieren [17]. Dieser Effekt ist mit einer gesteigerten Angiogenese und reduzierten Apoptose im Infarkttrandgebiet assoziiert. Darüber hinaus zeigen die β -Catenin-transduzierten Progenitorzellen eine größere therapeutische Wirksamkeit als die kontrolltransduzierten Zellen, was eine additive Wirkung der β -Catenin-vermittelten Transduktion auf die myokardiale Reparatur vermuten lässt [17].

Andere Studien haben spezifische Proteinexpressionen durch Ex-vivo-Modifikationen von Rezeptoren und Molekülen untersucht, die in parakrinen Signalwe-

gen, Homing und Überleben von Progenitorzellen eingebunden sind. Ferner werden MSC moduliert, in denen protektive Wachstumsfaktoren wie VEGF [125], Homingrezeptoren [126], AKT, das in Signalwegen für das Zellüberleben eine Rolle spielt [19], und Hämoxxygenase 1 als ischämieprotektives Protein überexprimiert werden [127]. In einer weiteren interessanten Studie wurden eine genetische und pharmakologische Hemmung der Dipeptidylpeptidase IV mit G-CSF-vermittelter Mobilisierung von Stammzellen nach Myokardinfarkt bei Mäusen kombiniert. Dieser Ansatz führt zu einem verbesserten Homing zirkulierender CXCR4⁺-Stammzellen und verbessert die kardiale Funktion und das Überleben [128]. Die Vorbehandlung von endothelialen Progenitorzellen mit Statinen und eNOS-Überexpression von „peroxisome proliferator activated receptor γ “ (PPAR γ)-Agonisten vor der Applikation verbessert die migratorische, invasive und Neovaskularisationsfähigkeit – Effekte, die durch die Aktivierung der eNOS vermittelt werden [129, 130].

Ebenso zeigen eigene Ergebnisse, dass durch Vorstimulation endothelialer Progenitorzellen aus diabetischen Patienten mit dem PPAR γ -Agonisten Rosiglitazon die Verfügbarkeit von NO und die in vivo endotheliale Reparaturfähigkeit dieser Zellen verbessert werden [22]. Mikro-RNA wurden kürzlich als unerwartet starke Regulatoren in der kardiovaskulären Biologie, im Gefäßwachstum, in der eNOS und Stammzellendifferenzierung identifiziert und könnten interessante Angriffspunkte für zukünftige zellbasierte Therapien sein ([131, 132, 133]; ■ Abb. 3).

Induzierbare pluripotente Stammzellen werden seit einigen Jahren als sensationelle Errungenschaften angesehen, da für die Generierung der Zellen keine Embryonen verbraucht werden. Zudem bieten IPS – im Hinblick auf zukünftige Therapieverfahren – im Vergleich zu aus Embryonen stammenden Stammzellen einen wesentlichen Vorteil: Die sich aus den reprogrammierten somatischen Zellen entwickelnden IPS sind spezifisch für den individuellen Patienten, sodass sie nach der Transplantation nicht abgestoßen werden (■ Abb. 3).

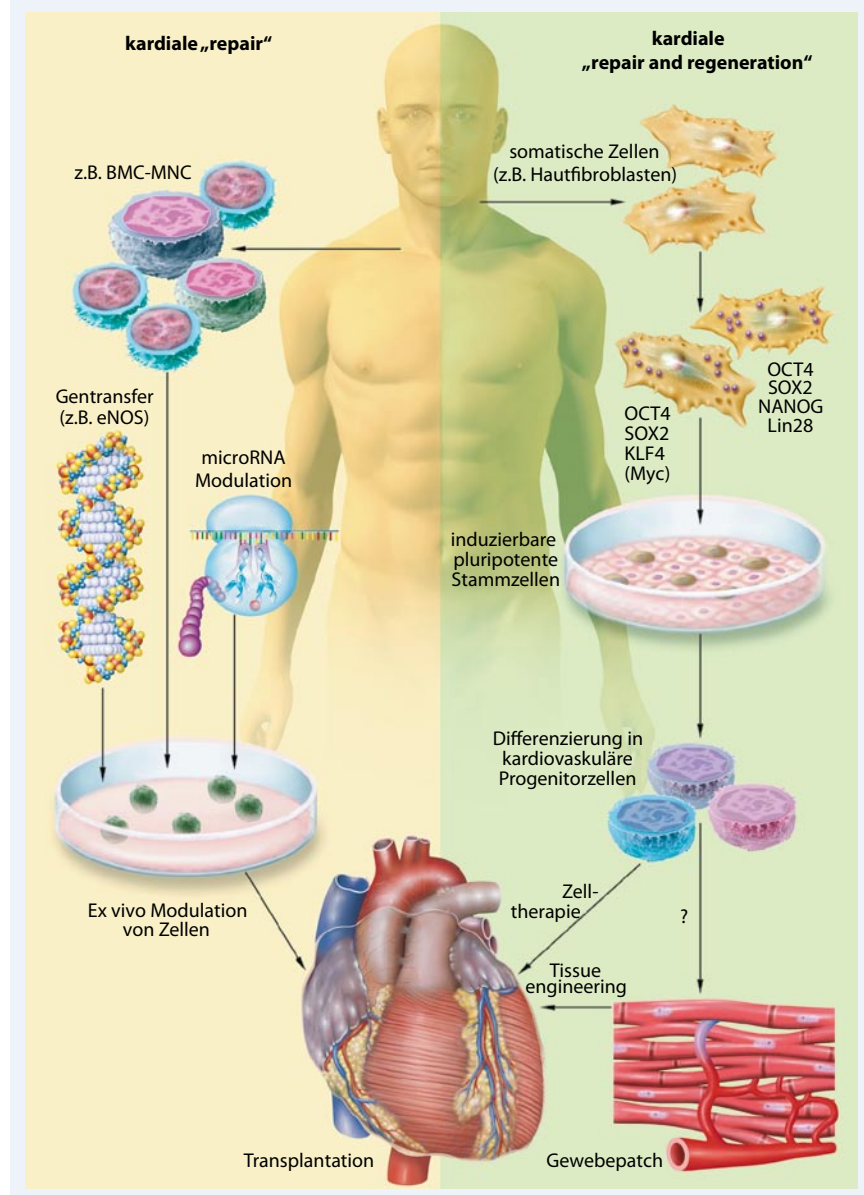


Abb. 3 ▲ Zukünftige Entwicklungen der zellbasierten Therapie für die koronare Herzerkrankung

Schlussfolgerung

Die Verwendung von Stamm- und Progenitorzellen nach akutem Myokardinfarkt oder bei der chronischen ischämischen Kardiomyopathie stellt ein neues Konzept dar, das darauf abzielt, die kardiale Funktion dieser Patienten wiederherzustellen. Hierzu wird auch auf die Beiträge in *Herz*, Heft 5 verwiesen, die sich mit allgemeinen Aspekten (Maisch [134]) und der gezielten, meist chirurgischen Anwendung verschiedener Zellpopulationen der Regenerationstherapie befassen (Bergmann et al. [135], Cabotari et al. [136], Kaminski et al [137]). Ziel wird es künftig sein, bis-

herige Therapiestrategien weiterzuentwickeln und zentrale Reparaturprozesse wie Mobilisierung, Homing, Überleben und Differenzierung von Stamm- und Progenitorzellen zu optimieren. Ferner müssen parakrine Mechanismen (u. a. Inhibition von Apoptose, Neoangiogenese) weiter entschlüsselt und neue Ansätze wie die Kombination von Zell- und Gentherapie entwickelt werden. Darüber hinaus werden pluripotente Zelltypen wie die induzierbaren pluripotenten Stammzellen mit der Eignung für eine Differenzierung in kardiovaskuläre Zelllinien interessante neue Einblicke gewähren. Hier befindet sich die Stammzellforschung noch relativ

am Anfang, besitzt aber ein interessantes Potenzial für eine neue Ära der regenerativen Medizin.

Fazit

- Der therapeutische Effekt zellbasierter Therapien ist derzeit noch nicht ausreichend geklärt. Daher erscheint ein besseres Verständnis der Limitationen solcher Therapien und der Determinanten für deren Effektivität dringend erforderlich.
- Interessanterweise ist die Anzahl und Funktion endothelialer Progenitorzellen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder koronarer Herzkrankheit vermindert bzw. beeinträchtigt. Das Verständnis der Mechanismen dieser Dysfunktion endothelialer Progenitorzellen könnte neue Möglichkeiten für eine Optimierung der zellbasierten Therapieansätze eröffnen.
- Das Transdifferenzierungspotenzial adulter Stammzellen in Kardiomyozyten ist weit begrenzter als ursprünglich angenommen.
- Hoffnungen bezüglich einer kardialen Regeneration hingegen werden durch den Einsatz von „cardiospheres“ und induzierbaren pluripotenten Stammzellen geweckt, die allerdings noch im experimentellen Stadium sind.

Das Verfassen des Artikels wurde teilweise unterstützt durch ein Forschungsprogramm des Schweizerischen Nationalfonds „Sonderprogramm Universitäre Medizin“ [Nr. 33CM30–124112/1].

Korrespondenzadresse

C. Templin

Klinik für Kardiologie,
UniversitätsSpital Zürich
Rämistr. 100, 8091 Zürich
Schweiz
Christian.Templin@usz.ch

U. Landmesser

Klinik für Kardiologie,
UniversitätsSpital Zürich
Rämistr. 100, 8091 Zürich
Schweiz
Ulf.Landmesser@usz.ch

Interessenkonflikt. Keine Angabe.

Literatur

1. Landmesser U, Drexler H (2005) Chronic heart failure: an overview of conventional treatment versus novel approaches. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2(12):628–638
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB et al (2007) Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 356(23):2388–2398
3. Segers VF, Lee RT (2008) Stem-cell therapy for cardiac disease. *Nature* 451(7181):937–942
4. Landmesser U, Wollert KC, Drexler H (2009) Potential novel pharmacological therapies for myocardial remodelling. *Cardiovasc Res* 81(3):519–527
5. Landmesser U (2009) Bone marrow cell therapy after myocardial infarction. What should we select? *Eur Heart J* 30(11):1310–1312
6. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A et al (2006) Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 355(12):1210–1221
7. Laake LW van, Passier R, Doevendans PA, Mummery CL (2008) Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes and cardiac repair in rodents. *Circ Res* 102(9):1008–1010
8. Nelson TJ, Martinez-Fernandez A, Yamada S et al (2009) Repair of acute myocardial infarction by human stemness factors induced pluripotent stem cells. *Circulation* 120(5):408–416
9. Rao MS (2004) Stem sense: a proposal for the classification of stem cells. *Stem Cells Dev* 13(5):452–455
10. Brignier AC, Gewirtz AM (2010) Embryonic and adult stem cell therapy. *J Allergy Clin Immunol* 125(2 Suppl 2):S336–344
11. Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ (1997) Regulatory mechanisms in stem cell biology. *Cell* 88(3):287–298
12. Menasche P (2008) Skeletal myoblasts and cardiac repair. *J Mol Cell Cardiol* 45(4):545–553
13. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT et al (2003) Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 41(7):1078–1083
14. Assmus B, Schachinger V, Teupe C et al (2002) Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 106(24):3009–3017
15. Hirsch A, Nijveldt R, Vleuten PA van der et al (2006) Intracoronary infusion of autologous mononuclear bone marrow cells or peripheral mononuclear blood cells after primary percutaneous coronary intervention: rationale and design of the HEBE trial – a prospective, multicenter, randomized trial. *Am Heart J* 152(3):434–441
16. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J et al (2004) Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial. *Lancet* 364(9429):141–148
17. Templin C, Kotlarz D, Faulhaber J et al (2008) Ex vivo expanded hematopoietic progenitor cells improve cardiac function after myocardial infarction: role of beta-catenin transduction and cell dose. *J Mol Cell Cardiol* 45(3):394–403
18. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H et al (2004) Hematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 428(6983):664–668
19. Mangi AA, Noeux N, Kong D et al (2003) Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts. *Nat Med* 9(9):1195–1201
20. Aicher A, Brenner W, Zuhayra M et al (2003) Assessment of the tissue distribution of transplanted human endothelial progenitor cells by radioactive labeling. *Circulation* 107(16):2134–2139
21. Giannotti G, Doerries C, Mocharla P et al (2010) Impaired in vivo endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension – relation to endothelial dysfunction. *Hypertension* 55:1389–1397
22. Sorrentino SA, Bahlmann FH, Besler C et al (2007) Oxidant stress impairs in vivo reendothelialization capacity of endothelial progenitor cells from patients with type 2 diabetes mellitus: restoration by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone. *Circulation* 116(2):163–173
23. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D et al (2003) Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 114(6):763–776
24. Laugwitz KL, Moretti A, Lam J et al (2005) Postnatal Isl1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature* 433(7026):647–653
25. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD et al (2003) Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(21):12313–12318
26. Laflamme MA, Chen KY, Naumova AV et al (2007) Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts. *Nat Biotechnol* 25(9):1015–1024
27. Guan K, Wagner S, Unsold B et al (2007) Generation of functional cardiomyocytes from adult mouse spermatogonial stem cells. *Circ Res* 100(11):1615–1625
28. Abkowitz JL, Catlin SN, McCallie MT, Guttorp P (2002) Evidence that the number of hematopoietic stem cells per animal is conserved in mammals. *Blood* 100(7):2665–2667
29. Pittenger MF, Martin BJ (2004) Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circ Res* 95(1):9–20
30. Kawamoto A, Iwasaki H, Kusano K et al (2006) CD34-positive cells exhibit increased potency and safety for therapeutic neovascularization after myocardial infarction compared with total mononuclear cells. *Circulation* 114(20):2163–2169
31. Losordo DW, Schatz RA, White CJ et al (2007) Intramyocardial transplantation of autologous CD34+ stem cells for intractable angina: a phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation* 115(25):3165–3172
32. Stamm C, Kleine HD, Choi YH et al (2007) Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133(3):717–725
33. Urbich C, Dammeler S (2004) Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 95(4):343–353
34. Hur J, Yoon CH, Kim HS et al (2004) Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovascularogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24(2):288–293
35. Sieveking DP, Buckle A, Celermajer DS, Ng MK (2008) Strikingly different angiogenic properties of endothelial progenitor cell subpopulations: insights from a novel human angiogenesis assay. *J Am Coll Cardiol* 51(6):660–668
36. Gruh I, Beilner J, Blomer U et al (2006) No evidence of transdifferentiation of human endothelial progenitor cells into cardiomyocytes after coculture with neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation* 113(10):1326–1334
37. Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH et al (2004) Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 110(14):1933–1939

38. (Tomita S, Li RK, Weisel RD et al (1999) Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* 100 (Suppl):II247–256
39. Conger PA, Minguell JJ (1999) Phenotypal and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells. *J Cell Physiol* 181(1):67–73
40. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I et al (2006) Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 8(4):315–317
41. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S et al (1999) Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 103(5):697–705
42. Schuleri KH, Amado LC, Boyle AJ et al (2008) Early improvement in cardiac tissue perfusion due to mesenchymal stem cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294(5):H2002–2011
43. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS et al (2002) Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 105(1):93–98
44. Planat-Benard V, Menard C, Andre M et al (2004) Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells. *Circ Res* 94(2):223–229
45. Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B et al (2004) Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation* 109(5):656–663
46. Challen GA, Little MH (2006) A side order of stem cells: the SP phenotype. *Stem Cells* 24(1):3–12
47. Kim BO, Tian H, Prasongsukarn K et al (2005) Cell transplantation improves ventricular function after a myocardial infarction: a preclinical study of human unrestricted somatic stem cells in a porcine model. *Circulation* 112 (Suppl):I96–104
48. Iwasaki H, Kawamoto A, Willwerth C et al (2009) Therapeutic potential of unrestricted somatic stem cells isolated from placental cord blood for cardiac repair post myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29(11):1830–1835
49. Menasche P, Alfieri O, Janssens S et al (2008) The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation* 117(9):1189–1200
50. Dib N, Dinsmore J, Lababidi Z et al (2009) One-year follow-up of feasibility and safety of the first U.S., randomized, controlled study using 3-dimensional guided catheter-based delivery of autologous skeletal myoblasts for ischemic cardiomyopathy (CAUSMIC study). *JACC Cardiovasc Interv* 2(1):9–16
51. Hierlihy AM, Seale P, Lobe CG et al (2002) The post-natal heart contains a myocardial stem cell population. *FEBS Lett* 530(1–3):239–243
52. Smith RR, Barile L, Messina E, Marban E (2008) Stem cells in the heart: what's the buzz all about? – Part 1: preclinical considerations. *Heart Rhythm* 5(5):749–757
53. Messina E, De Angelis L, Frati G et al (2004) Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res* 95(9):911–921
54. Li Z, Lee A, Huang M et al (2009) Imaging survival and function of transplanted cardiac resident stem cells. *J Am Coll Cardiol* 53(14):1229–1240
55. Guan K, Nayernia K, Maier LS et al (2006) Pluripotency of spermatogonial stem cells from adult mouse testis. *Nature* 440(7088):1199–1203
56. Smith AG (2001) Embryo-derived stem cells: of mice and men. *Annu Rev Cell Dev Biol* 17:435–462
57. Crisostomo PR, Abarbanell AM, Wang M et al (2008) Embryonic stem cells attenuate myocardial dysfunction and inflammation after surgical global ischemia via paracrine actions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295(4):H1726–1735
58. Min JY, Yang Y, Sullivan MF et al (2003) Long-term improvement of cardiac function in rats after infarction by transplantation of embryonic stem cells. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125(2):361–369
59. Nussbaum J, Minami E, Laflamme MA et al (2007) Transplantation of undifferentiated murine embryonic stem cells in the heart: teratoma formation and immune response. *FASEB J* 21(7):1345–1357
60. Caspi O, Huber I, Kehat I et al (2007) Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes improves myocardial performance in infarcted rat hearts. *J Am Coll Cardiol* 50(19):1884–1893
61. Passier R, Laake LW van, Mummery CL (2008) Stem-cell-based therapy and lessons from the heart. *Nature* 453(7193):322–329
62. Murry CE, Keller G (2008) Differentiation of embryonic stem cells to clinically relevant populations: lessons from embryonic development. *Cell* 132(4):661–680
63. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al (2007) Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131(5):861–872
64. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K et al (2007) Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 318(5858):1917–1920
65. Mauritz C, Schwanke K, Reppel M et al (2008) Generation of functional murine cardiac myocytes from induced pluripotent stem cells. *Circulation* 118(5):507–517
66. Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H et al (2008) Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. *Science* 322(5903):949–953
67. Kim D, Kim CH, Moon JI et al (2009) Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell Stem Cell* 4(6):472–476
68. Zhang J, Wilson GF, Soerens AG et al (2009) Functional cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *Circ Res* 104(4):e30–41
69. Barbash IM, Chouraqui P, Baron J et al (2003) Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation* 108(7):863–868
70. Strauer BE, Brehm M, Zeus T et al (2002) Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 106(15):1913–1918
71. Sherman W, Martens TP, Viles-Gonzalez JF, Siminiak T (2006) Catheter-based delivery of cells to the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3 (Suppl 1): S57–64
72. Perin EC, Lopez J (2006) Methods of stem cell delivery in cardiac diseases. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3 (Suppl 1):S110–113
73. Thompson CA, Nasser BA, Makower J et al (2003) Percutaneous transvenous cellular cardiomyoplasty. A novel nonsurgical approach for myocardial cell transplantation. *J Am Coll Cardiol* 41(11):1964–1971
74. Price MJ, Chou CC, Frantzen M et al (2006) Intravenous mesenchymal stem cell therapy early after reperfused acute myocardial infarction improves left ventricular function and alters electrophysiologic properties. *Int J Cardiol* 111(2):231–239
75. Templin C, Kotlarz D, Marquart F et al (2006) Transcoronary delivery of bone marrow cells to the infarcted murine myocardium: feasibility, cellular kinetics, and improvement in cardiac function. *Basic Res Cardiol* 101(4):301–310
76. Tossios P, Krausgrill B, Schmidt M et al (2008) Role of balloon occlusion for mononuclear bone marrow cell deposition after intracoronary injection in pigs with reperfused myocardial infarction. *Eur Heart J* 29(15):1911–1921
77. Vulliamy PR, Greeley M, Halloran SM et al (2004) Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. *Lancet* 363(9411):783–784
78. Freyman T, Polin G, Osman H et al (2006) A quantitative, randomized study evaluating three methods of mesenchymal stem cell delivery following myocardial infarction. *Eur Heart J* 27(9):1114–1122
79. Moscoso I, Barallobre J, Illarduya OM de et al (2009) Analysis of different routes of administration of heterologous 5-azacytidine-treated mesenchymal stem cells in a porcine model of myocardial infarction. *Transplant Proc* 41(6):2273–2275
80. Makela J, Anttila V, Ylitalo K et al (2009) Acute homing of bone marrow-derived mononuclear cells in intramyocardial vs. intracoronary transplantation. *Scand Cardiovasc J* 43(6):366–373
81. Smits PC, Geuns RJ van, Poldermans D et al (2003) Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *J Am Coll Cardiol* 42(12):2063–2069
82. Fukushima S, Varela-Carver A, Coppen SR et al (2007) Direct intramyocardial but not intracoronary injection of bone marrow cells induces ventricular arrhythmias in a rat chronic ischemic heart failure model. *Circulation* 115(17):2254–2261
83. Melo LG, Pachori AS, Kong D et al (2004) Gene and cell-based therapies for heart disease. *FASEB J* 18(6):648–663
84. Raake P, Degenfeld G von, Hinkel R et al (2004) Myocardial gene transfer by selective pressure-regulated retroinfusion of coronary veins: comparison with surgical and percutaneous intramyocardial gene delivery. *J Am Coll Cardiol* 44(5):1124–1129
85. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM et al (2007) Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 167(10):989–997
86. Hristov M, Heussen N, Schober A, Weber C (2006) Intracoronary infusion of autologous bone marrow cells and left ventricular function after acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Cell Mol Med* 10(3):727–733
87. Lipinski MJ, Biondi-Zoccai GG, Abbate A et al (2007) Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 50(18):1761–1767
88. Martin-Rendon E, Brunsell SJ, Hyde CJ et al (2008) Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. *Eur Heart J* 29(15):1807–1818
89. Bartunek J, Vanderheyden M, Vandekerckhove B et al (2005) Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety. *Circulation* 112 (Suppl):I178–183

90. Reffelmann T, Konemann S, Kloner RA (2009) Promise of blood- and bone marrow-derived stem cell transplantation for functional cardiac repair: putting it in perspective with existing therapy. *J Am Coll Cardiol* 53(4):305–308
91. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J et al (2009) Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial. *Eur Heart J* 30(24):2978–2984
92. Janssens S, Dubois C, Bogaert J et al (2006) Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 367(9505):113–121
93. Erbs S, Linke A, Schachinger V et al (2007) Restoration of microvascular function in the infarct-related artery by intracoronary transplantation of bone marrow progenitor cells in patients with acute myocardial infarction: the Doppler Substudy of the Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction (REPAIR-AMI) trial. *Circulation* 116(4):366–374
94. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A et al (2006) Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. *Eur Heart J* 27(23):2775–2783
95. Assmus B, Rolf A, Erbs S et al (2010) Clinical outcome 2 years after intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 3(1):89–96
96. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J et al (2006) Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 113(10):1287–1294
97. Lunde K, Solheim S, Forfang K et al (2008) Anterior myocardial infarction with acute percutaneous coronary intervention and intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells: safety, clinical outcome, and serial changes in left ventricular function during 12-months' follow-up. *J Am Coll Cardiol* 51(6):674–676
98. Tendera M, Wojakowski W, Ruzyllo W et al (2009) Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34+CXCR4+ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre myocardial regeneration by intracoronary infusion of selected population of stem cells in acute myocardial infarction (REGEN) trial. *Eur Heart J* 30(11):1313–1321
99. Seeger FH, Tonn T, Krzossok N et al (2007) Cell isolation procedures matter: a comparison of different isolation protocols of bone marrow mononuclear cells used for cell therapy in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 28(6):766–772
100. Schachinger V, Assmus B, Britten MB et al (2004) Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 44(8):1690–1699
101. Sanchez PL, Sanz-Ruiz R, Fernandez-Santos ME, Fernandez-Aviles F (2010) Cultured and freshly isolated adipose tissue-derived cells: fat years for cardiac stem cell therapy. *Eur Heart J* 31(4):394–397
102. Burt RK, Loh Y, Pearce W et al (2008) Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *JAMA* 299(8):925–936
103. Orlie D, Kajstura J, Chimenti S et al (2001) Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410(6829):701–705
104. Gnecci M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ (2008) Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res* 103(11):1204–1219
105. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ et al (2001) Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 7(4):430–436
106. Giordano FJ, Gerber HP, Williams SP et al (2001) A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(10):5780–5785
107. Uemura R, Xu M, Ahmad N, Ashraf M (2006) Bone marrow stem cells prevent left ventricular remodeling of ischemic heart through paracrine signaling. *Circ Res* 98(11):1414–1421
108. Urbich C, Aicher A, Heeschen C et al (2005) Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells. *J Mol Cell Cardiol* 39(5):733–742
109. Burchfield JS, Iwasaki M, Koyanagi M et al (2008) Interleukin-10 from transplanted bone marrow mononuclear cells contributes to cardiac protection after myocardial infarction. *Circ Res* 103(2):203–211
110. Gnecci M, He H, Liang OD et al (2005) Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. *Nat Med* 11(4):367–368
111. Mirosos M, Zhang Z, Deb A et al (2007) Secreted frizzled related protein 2 (Sfrp2) is the key Akt-mesenchymal stem cell-released paracrine factor mediating myocardial survival and repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(5):1643–1648
112. Luecke N, Templin C, Muetzelburg MV et al (2010) Secreted proteome of the murine multipotent hematopoietic progenitor cell line DKmix. *Rapid Commun Mass Spectrom* 24(5):561–570
113. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS et al (2004) Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res* 94(5):678–685
114. Yoon CH, Koyanagi M, Iekushi K et al (2010) Mechanism of improved cardiac function after bone marrow mononuclear cell therapy: role of cardiovascular lineage commitment. *Circulation* 121(18):2001–2011
115. Lunde K, Solheim S, Aakhus S et al (2006) Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 355(12):1199–1209
116. Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP et al (2005) Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium. *Circulation* 111(17):2198–2202
117. Schachinger V, Aicher A, Dobert N et al (2008) Pilot trial on determinants of progenitor cell recruitment to the infarcted human myocardium. *Circulation* 118(14):1425–1432
118. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A et al (2001) Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 89(1):E1–E7
119. Imanishi T, Moriwaki C, Hano T, Nishio I (2005) Endothelial progenitor cell senescence is accelerated in both experimental hypertensive rats and patients with essential hypertension. *J Hypertens* 23(10):1831–1837
120. Pons J, Huang Y, Arakawa-Hoyt J et al (2008) VEGF improves survival of mesenchymal stem cells in infarcted hearts. *Biochem Biophys Res Commun* 376(2):419–422
121. Pons J, Huang Y, Takagawa J et al (2009) Combining angiogenic gene and stem cell therapies for myocardial infarction. *J Gene Med* 11(9):743–753
122. Tang J, Wang J, Yang J et al (2009) Mesenchymal stem cells over-expressing SDF-1 promote angiogenesis and improve heart function in experimental myocardial infarction in rats. *Eur J Cardiothorac Surg* 36(4):644–650
123. Zhao T, Zhang D, Millard RW et al (2009) Stem cell homing and angiomyogenesis in transplanted hearts are enhanced by combined intramyocardial SDF-1alpha delivery and endogenous cytokine signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296(4):H976–986
124. Templin C, Kotlarz D, Rathinam C et al (2008) Establishment of immortalized multipotent hematopoietic progenitor cell lines by retroviral-mediated gene transfer of beta-catenin. *Exp Hematol* 36(2):204–215
125. Yang J, Zhou W, Zheng W et al (2007) Effects of myocardial transplantation of marrow mesenchymal stem cells transfected with vascular endothelial growth factor for the improvement of heart function and angiogenesis after myocardial infarction. *Cardiology* 107(1):17–29
126. Cheng Z, Ou L, Zhou X et al (2008) Targeted migration of mesenchymal stem cells modified with CXCR4 gene to infarcted myocardium improves cardiac performance. *Mol Ther* 16(3):571–579
127. Tang YL, Tang Y, Zhang YC et al (2005) Improved graft mesenchymal stem cell survival in ischemic heart with a hypoxia-regulated heme oxygenase-1 vector. *J Am Coll Cardiol* 46(7):1339–1350
128. Zaruba MM, Theiss HD, Vallaster M et al (2009) Synergy between CD26/DPP-IV inhibition and G-CSF improves cardiac function after acute myocardial infarction. *Cell Stem Cell* 4(4):313–323
129. Spyridopoulos I, Haendeler J, Urbich C et al (2004) Statins enhance migratory capacity by upregulation of the telomere repeat-binding factor TRF2 in endothelial progenitor cells. *Circulation* 110(19):3136–3142
130. Shao H, Tan Y, Eton D et al (2008) Statin and stromal cell-derived factor-1 additively promote angiogenesis by enhancement of progenitor cells incorporation into new vessels. *Stem Cells* 26(5):1376–1384
131. Rooij E van, Marshall WS, Olson EN (2008) Toward microRNA-based therapeutics for heart disease: the sense in antisense. *Circ Res* 103(9):919–928
132. Suarez Y, Fernandez-Hernando C, Pober JS, Sessa WC (2007) Dicer-dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells. *Circ Res* 100(8):1164–1173
133. Suarez Y, Sessa WC (2009) MicroRNAs as novel regulators of angiogenesis. *Circ Res* 104(4):442–454
134. Maisch B (2010) Regeneration in der Kardiologie – Innovation oder Illusion? *Herz* 35:307–308
135. Bergmann MW, Jaquet K, Schneider C et al (2010) Aktuelle Datenlage zur interventionellen, intramyokardialen Stammzelltherapie bei ischämischer Kardiomyopathie. *Herz* 35:317–323
136. Cebotari S, Tudorache I, Schilling T, Haverich A (2010) Tissue Engineering von Herzklappen und Myokard. *Herz* 35:334–341
137. Kaminski A, Donndorf P, Klopsch C, Steinhoff G (2010) Chirurgische intramyokardiale Stammzelltherapie bei chronischer Myokardischämie. *Herz* 35:324–333

Hier steht eine Anzeige.

